

DOCKET NO.: 278220US0PCT

10/549930
JC17 Rec'd PCT/PTO 20 SEP 2005

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Maria Alessandra ALISI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP04/04390

INTERNATIONAL FILING DATE: April 23, 2004

FOR: INDAZOLE HAVING ANALGESIC ACTIVITY

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Commissioner for Patents
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

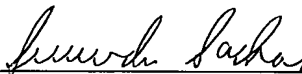
COUNTRY
Italy

APPLICATION NO
MI2003A 000972

DAY/MONTH/YEAR
15 May 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP04/04390. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.

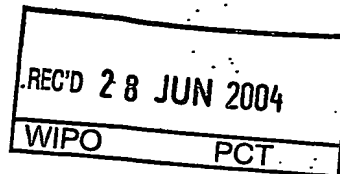


Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423

Customer Number

22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 08/03)

MODULARIO
L.C.A. - 101

23. 04. 2004

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

E 804/04390

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. MI2003 A 000972



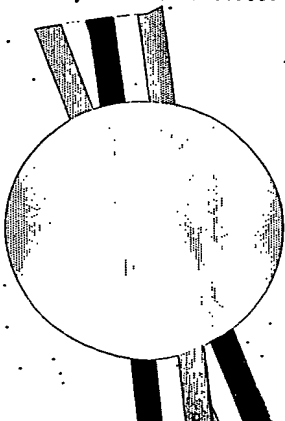
*Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, li **19 APR. 2004**

IL FUNZIONARIO

Giampietro Carlotto

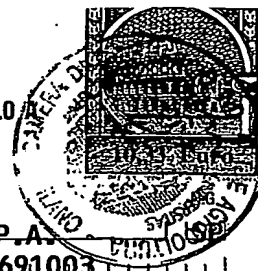


AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



A. RICHIEDENTE (I)

 1) Denominazione AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.
 Residenza ROMA codice 01258691003

 2) Denominazione _____
 Residenza _____ codice _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

 cognome nome MARCHI Massimo ed altri cod. fiscale _____

 denominazione studio di appartenenza MARCHI & PARTNERS S.R.L.

 via Pirelli n. 19 città MILANO cap 20124 (prov) MI
C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario vedi sopra

via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/scd) C07D gruppo/sottogruppo 233/00
"Indazolo dotato di attività analgesica, metodo per prepararlo e composizione farmaceutica che lo comprende"
ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA _____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

cognome nome

 1) ALISI Maria Alessandra 3) FURLOTTI Guido

 2) CAZZOLLA Nicola 4) GUGLIELMOTTI Angelo

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato
S/R

SCIOGLIMENTO RISERVE

Data N° Protocollo

1) _____ / _____ / _____

2) _____ / _____ / _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICROORGANISMI, data per il deposito _____

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc. 1) 1 PROV n. pag. 139

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligato)

Doc. 2) 0 PROV n. lav. _____

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

Doc. 3) 0 MS

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

Doc. 4) 0 RIS

designazione inventore

Doc. 5) 0 RIS

documenti di priorità con traduzione in italiano

Doc. 6) 0 RIS

autorizzazione o atto di cessione

Doc. 7) 0

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale Euro Duecentonovantuno/80 (291,80.=)

obbligatorio

COMPILATO IL 14/05/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

p.p. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCOCONTINUA SI/NO SIA.C.R.A.F. S.P.A. - Dr. Massimo MARCHIDEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO NOCAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOMILANOcodice 15

VERBALE DI DEPOSITO.

NUMERO DI DOMANDA

MI2003A 000972

Reg. A.

L'anno DUEMILATREQUINDICIdel mese di MAGGIO(I) richiedente(I) sopraindicato(I) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di 01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto soprariportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL RAPPRESENTANTEINFORMATO DEL CONTENUTO DELLACIRCOLARE N. 423 DEL 01.03.2001DI LETTERA D'INCARICO.

IL DEPOSITANTE

dell'Ufficio

L'UFFICIALE ROGANTE
G. SORANI

FOGLIO AGGIUNTIVO n. **01** di totali **01**

DOMANDA N.

MI2003A 000972

REG. A

A. RICHIEDENTE (I)

	Denominazione	Residenza	codice	N.G.
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				
<input type="checkbox"/>				

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome	cognome nome
05 POLENZANI Lorenzo	

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/N	SCIOGLIMENTO RISERVE	
					Data	il Protocollo

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

l.p.p. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.**Dr. Massimo MARCHI**

SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

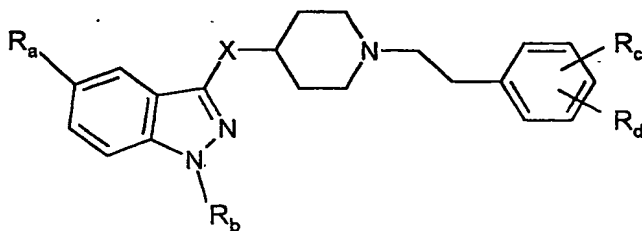
NUMERO DOMANDA MI2003A-000972 REG. ADATA DI DEPOSITO 15 05 2003
 / / NUMERO BREVETTO DATA DI RILASCIO / /

D. TITOLO

"Indazolo dotato di attività analgesica, metodo per prepararlo e composizione
farmaceutica che lo comprende"

L. RIASSUNTO

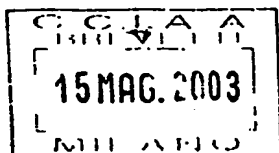
Indazolo dotato di attività analgesica, un metodo per prepararlo ed una composizione farmaceutica che lo comprende; l'indazolo ha la seguente formula generale:



dove X, R_a , R_b , R_c ed R_d hanno i significati indicati nella descrizione.

M. DISEGNO





Dr. Massimo MARCHI

DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Indazolo dotato di attività analgesica, metodo per prepararlo e composizione farmaceutica che lo comprende"

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F.*

S.P.A.

Inventori: Maria Alessandra Alisi, Nicola Cazzolla, Guido Furlotti, Angelo

lo Guglielmotti, Lorenzo Polenzani

MI 2003 A 0 0 0 9 7 4

La presente invenzione riguarda un indazolo dotato di attività analgesica, un metodo per prepararlo ed una composizione farmaceutica che lo comprende.

Il dolore cronico è molto diffuso. In media ne soffre circa il 20% della popolazione adulta e risulta generalmente associato a condizioni cliniche caratterizzate da lesioni croniche e/o degenerative.

Tipici esempi di patologie caratterizzate da dolore cronico sono l'artrite reumatoide, l'osteoartrite, la fibromialgia, le neuropatie, etc. [Ashbum MA, Staats PS. Management of chronic pain, Lancet 1999; 353: 1865-69].

Il dolore cronico è spesso debilitante ed è causa di perdita di capacità lavorativa e di scarsa qualità di vita. Ne conseguono, quindi, anche danni economici e sociali.

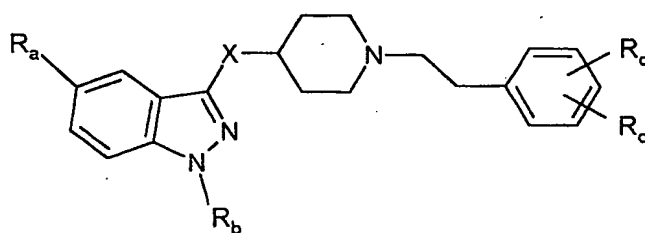
I farmaci analgesici attualmente utilizzati nella terapia del dolore cronico appartengono fondamentalmente a due classi: gli antiinfiammatori non steroidei (FANS), che combinano l'attività analgesica e quella antiinfiammatoria, e gli analgesici oppioidi. Queste classi costituiscono le

basi per la "scala analgesica" a tre gradini suggerita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per il trattamento farmacologico del dolore [Textbook of pain. 4th edition. PD Wall and R Melzack Eds. Churchill Livingstone, 1999].

Il dolore cronico è notoriamente difficile da trattare utilizzando i trattamenti attualmente disponibili. Di conseguenza lo sviluppo di nuovi analgesici ha sempre rappresentato uno dei principali obiettivi dell'industria farmaceutica. Tuttavia, nonostante i numerosi sforzi della ricerca rivolti ad individuare un adatto composto analgesico, esiste un significativo numero di pazienti la cui condizione di dolore non trova ancora un adeguato trattamento [Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002; 5: 1062-76].

Ora è stato sorprendentemente trovato che tali proprietà sono possedute da una nuova famiglia di indazoli.

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda, quindi, un indazolo di formula generale:



(I)

dove

X è $C(O)NHCH_2$, $NHC(O)$ o $NHC(O)CH_2$;

R_a è H, $NH_2C(O)$, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , alchile C_1 - C_3 lineare o ramificato, alcossi C_1 - C_3 lineare o ramificato, od alogeno;

R_b è H, alchile C_1-C_6 lineare o ramificato; aril- (C_1-C_3) alchile eventualmente sostituito con 1 o 2 atomi di alogeno, con un gruppo alchile C_1-C_3 od un gruppo alcossi C_1-C_3 ;

ed in cui

a) quando X è $C(O)NHCH_2$

R_c è idrossi, ammino, di- (C_1-C_3) alchil-ammino, tri- (C_1-C_3) alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' sono H, o C_1-C_6 alchil a catena lineare o ramificata,

R_d è H, idrossi, ammino, di- (C_1-C_3) alchil-ammino, tri- (C_1-C_3) alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' hanno i significati indicati più sopra,

a condizione, tuttavia, che quando R_a ed R_d sono entrambi H, ed R_b è isopropile, allora R_c non è idrossi;

b) quando X è $NHC(O)$ o $NHC(O)CH_2$

R_c ed R_d , uguali o diversi tra loro, sono H, idrossi, C_1-C_3 alcossi, alogeno, ammino, di- (C_1-C_3) alchilammino, tri- (C_1-C_3) alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' hanno i significati indicati più sopra,

ed i suoi sali di addizione acida con acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili.

Tipici esempi di acidi farmaceuticamente accettabili sono: ossalico, maleico, metansolfonico, paratoluensolfonico, succinico, citrico, tartarico, lattico, cloridrico, fosforico, solforico.

Significati preferiti di R_a sono H ed alchile C_1-C_3 .

Significati preferiti di R_b sono H ed alchile C_1-C_3 .

Significati preferiti di R_c sono H, NO_2 , NH_2 , OH e C_1-C_3 alcossi.

Significato preferito di R_d è H.

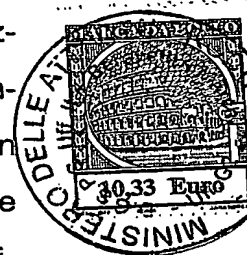
L'attività analgesica dei composti di formula (I) è stata evidenziata mediante due modelli sperimentali nel ratto: l'iperalgia meccanica indotta da CFA e l'iperalgia meccanica in neuropatia diabetica indotta da streptozotocina.

Come è noto al tecnico del ramo, i suddetti modelli sperimentali possono essere considerati predittivi dell'attività nell'uomo.

L'iperalgia indotta da CFA rappresenta una sindrome caratterizzata dall'attivazione di circuiti deputati al controllo della risposta infiammatoria e associata alla comparsa di condizioni che interferiscono con la percezione del dolore. L'iniezione di CFA, infatti, è capace di indurre perifericamente la liberazione di specifiche sostanze (mediatori della risposta infiammatoria e agenti algogeni) responsabili del danno locale e centralmente, a livello del midollo spinale, determinare modifiche biochimiche che sostengono l'amplificazione della percezione del dolore. Notoriamente, questo modello costituisce un valido strumento per lo studio di farmaci da impiegare nel trattamento del dolore infiammatorio nell'uomo e, in particolare, nel controllo di condizioni quali l'iperalgia e l'allodinia.

Tipici esempi di patologie umane caratterizzate da questo tipo di dolore associato a processi infiammatori degenerativi sono l'artrite reumatoide e l'osteoartrite.

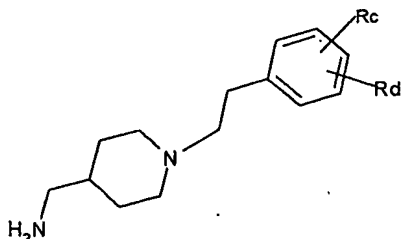
A sua volta, la neuropatia diabetica indotta da streptozotocina nel ratto rappresenta una sindrome insulino-dipendente caratterizzata da una



concomitante diminuzione della velocità di conduzione dei nervi motori e sensoriali e la comparsa di una serie di anomalie nella percezione del dolore. Notoriamente, questo modello sperimentale costituisce un utile strumento per lo studio di farmaci da impiegare nel trattamento del dolore neuropatico nell'uomo. In particolare il modello rappresenta un valido esempio di una folta schiera di dolori neuropatici caratterizzati da fenomeni quali l'iperalgisia e l'allodinia conseguenti a lesioni primarie o disfunzioni del sistema nervoso. Tipici esempi di patologie umane caratterizzate da questo tipo di disfunzioni e dalla presenza di dolore neuropatico sono il diabete, il cancro, le immunodeficienze, i traumi, le ischemie, la sclerosi multipla, le sciatalgie le nevralgia del trigemino e le sindromi post-erpetiche.

In un suo secondo aspetto, la presente invenzione riguarda un procedimento per preparare un composto di formula (I) in cui $X = C(O)NHCH_2$ ed i suoi sali di addizione acida con acidi organici od inorganici farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto di comprendere le seguenti fasi:

a) reazione di un'ammina di formula (II)

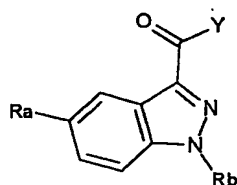


(II)

dove

R_c e R_d hanno gli stessi significati indicati più sopra o, quando R_c od R_d sono un gruppo amminico od alcoolico, R_c e R_d possono essere un

gruppo amminico od alcoolico protetto mediante un gruppo protettore di tipo convenzionale,
con un derivato di un acido indazolcarbossilico di formula (IIIa)

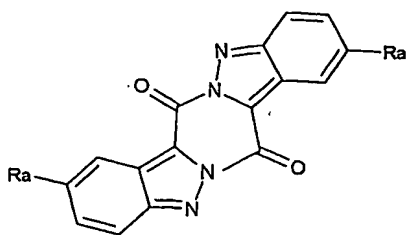


(IIIa)

dove

R_a e R_b hanno i significati sopra indicati, ed

Y è un atomo di Cl o Br, od un gruppo OR o OC(O)R, dove R è un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio, o con un derivato di un acido indazolcarbossilico di formula (IIIb)



(IIIb)

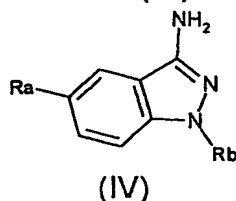
dove

R_a ha i significati indicati più sopra,

- b) sblocco dell'eventuale gruppo protettore del suddetto gruppo amminico od alcoolico, ed
- c) eventuale formazione di un sale di addizione acida della indazolamide di formula (I) con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile.

In un suo terzo aspetto, la presente invenzione riguarda un procedimento per preparare un composto di formula (I) in cui $X = \text{NH}(\text{CO})$ o $\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2$ ed i suoi sali di addizione acida con acidi organici od inorganici farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto di comprendere le seguenti fasi:

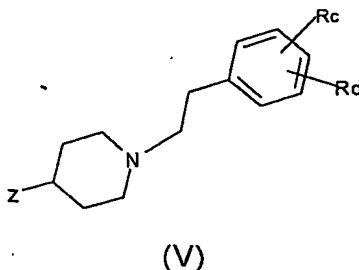
a') reazione di un'ammina di formula (IV)



dove

R_a e R_b hanno i significati indicati più sopra,

è condensata con un derivato di un acido carbossilico di formula (V)



dove

R_c e R_d hanno gli stessi significati indicati più sopra o, quando R_c od R_d sono un gruppo amminico od alcoolico, R_c e R_d possono essere un gruppo amminico od alcoolico protetto mediante un gruppo protettore di tipo convenzionale, e

Z è un gruppo $\text{C}(\text{O})\text{Y}$ o $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Y}$ in cui Y è un atomo di Cl o Br , od un gruppo OR o $\text{OC}(\text{O})\text{R}$, dove R è un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio,

b') sblocco dell'eventuale gruppo protettore del suddetto gruppo amminico od alcoolico, ed

c') eventuale formazione di un sale di addizione acida della indazolamide di formula (I) con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile.

Il tecnico del ramo si renderà facilmente conto del fatto che alcuni composti di formula (I) possono anche essere preparati da un altro composto di formula (I) mediante tecniche convenzionali. Per esempio, quando R_c e/o R_d sono un gruppo NO_2 questi può essere ridotto a dare il corrispondente composto di formula (I) in cui R_c e/o R_d sono NH_2 .

L'ammina di formula (II) può essere ottenuta secondo metodi convenzionali. Per esempio, mediante alchilazione dell'isonipecotammide con un adatto alogenuro e successiva riduzione dell'amide ad ammina primaria (WO 9807728) oppure mediante protezione dell'ammino metil piperidina con benzaldeide (Synthetic Communications 22(16), 2357-2360, 1992), alchilazione con un adatto alogenuro e deprotezione.

L'intermedio di formula (II) in R_c e R_d hanno i significati sopra indicati è nuovo. Esso costituisce quindi un altro aspetto della presente invenzione.

Anche i composti di formula (IIIa) e (IIIb) possono essere ottenuti secondo metodi convenzionali. Per esempio, i composti di formula (IIIa) in cui Y è cloro possono essere ottenuti dal corrispondente acido con cloruro di tionile (J. Med. Chem, 1976, Vol. 19 (6), pag. 778-783), mentre i composti di formula (IIIa) in cui Y è OR o $OC(O)R$ possono essere ottenuti mediante note reazioni di esterificazione o di formazione di anidridi miste (R.C. Larok, Comprehensive organic transformations, VCH, pag.



965-966). A loro volta i composti di formula (IIIb) possono essere ottenuti secondo J.O.C. 1958, Vol. 23 pag. 621.

A sua volta i composti di formula (IV) possono essere ottenuti secondo metodi convenzionali descritti in letteratura come, ad esempio, da J. of Heterocyclic Chemistry 1979 (16) 783-784, o da J.A.C.S., 1943 (65) 1804-1806.

Anche i composti di formula (V) possono essere ottenuti secondo metodi convenzionali. Per esempio, i composti di formula (V) in cui Y è cloro possono essere ottenuti per saponificazione dei corrispondenti esteri e successivo trattamento con cloruro di tionile.

Preferibilmente, le fasi (a) ed (a') vengono condotte facendo reagire - un composto di formula (II) con un composto di formula (IIIa) in cui Y è cloro, o

- un composto di formula (II) con un composto di formula (IIIb), o

- un composto di formula (IV) con un composto di formula (V) in cui Y è cloro,

in presenza di un adatto diluente e ad una temperatura compresa nell'intervallo tra 0 e 140°C per un tempo compreso nell'intervallo tra 0,5 e 20 ore.

Preferibilmente, la temperatura di reazione è compresa nell'intervallo tra 15 e 40°C. Vantaggiosamente, il tempo di reazione va da 1 a 18 ore.

Preferibilmente il diluente è aprotico, polare o apolare. Ancor più preferibilmente è aprotico apolare. Esempi di adatti diluenti aprotici apolari sono gli idrocarburi aromatici quale, ad esempio, il toluene. Esempi di adatti diluenti aprotici polari sono la dimetilformammide ed il dimetilsolfossido.

Nelle forme di realizzazione in cui un composto di formula (II) viene fatto reagire con un composto di formula (IIIa) in cui Y è cloro, o in cui un composto di formula (IV) viene fatto reagire con un composto di formula (V) in cui Y è cloro, le suddette fasi (a) e, rispettivamente, (a') vengono preferibilmente condotte in presenza di un accettore, organico od inorganico, di acidi.

Esempi di adatti accettori organici di acidi sono la piridina, la trietilammina e simili. Esempi di adatti accettori inorganici di acidi sono i carbonati ed i bicarbonati alcalini.

Nelle fasi (b) e (b'), lo sblocco del gruppo protettore del gruppo aminico od alcoolico viene preferibilmente condotta con tecniche note nella chimica dei gruppi protettori.

A loro volta, le fasi (c) e (c') sono preferibilmente precedute da una fase di isolamento della indazolammide di formula (I).

In un suo ulteriore aspetto, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica contenente una quantità efficace di un composto di formula (I), o di un suo sale di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile, ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

Tipico esempio di stato patologico che può trarre giovamento dal trattamento con una composizione farmaceutica secondo la presente invenzione è il dolore cronico. Tipicamente tale dolore cronico è riconducibile a lesioni croniche o a processi degenerativi come, ad esempio, l'artrite reumatoide, l'osteoartrite, la fibromialgia, il dolore oncologico, il dolore neuropatico e simili.

Preferibilmente, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione vengono preparate sotto forma di adatte forme di dosaggio.

Esempi di adatte forme di dosaggio sono le compresse, le capsule, le compresse rivestite, i granuli, le soluzioni e gli sciroppi per somministrazione orale; le creme, gli unguenti ed i cerotti medicati per somministrazione topica; le supposte per somministrazione rettale e le soluzioni sterili per somministrazione per via iniettabile, aerosolica od oftalmica.

Vantaggiosamente, tali forme di dosaggio saranno formulate in modo tale da assicurare un rilascio controllato nel tempo del composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile. Infatti, a seconda del tipo di terapia, il tempo di rilascio richiesto può essere molto breve, normale o protratto.

Le forme di dosaggio possono anche contenere altri ingredienti tradizionali come: conservanti, stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, dolcificanti, coloranti, aromi e simili.

Inoltre, se richiesto da particolari terapie, la composizione farmaceutica della presente invenzione può contenere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

La quantità di composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il tipo di malattia da trattare, la severità della malattia, il peso corporeo del paziente, la forma di dosaggio, la via di somministrazione prescelta, il numero di somministrazioni giornaliere e l'efficacia del composto di formula (I) prescelto. Tuttavia, la quantità

ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente, la quantità di composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione sarà tale da assicurare un livello di somministrazione compreso fra 0,001 e 100 mg/Kg/giorno. Ancor più preferibilmente, fra 0,1 e 10 mg/Kg/giorno.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la granulazione, la compressione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare l'invenzione senza, tuttavia, limitarla.

Negli esempi che seguono i sostituenti sull'anello aromatico (R_c ed R_d) sono indicati con la numerazione in grassetto.

ESEMPIO 1

(N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammi-
de cloridrato (AF3R298)

(I, $R_a = R_b = R_d = H$; $R_c = 4-NO_2$; $X = C(O)NHCH_2$)

a) N-esaidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenammina

Ad una soluzione di 4-amminometilpiperidina (5,0 g; 0,044 moli) in toluene (20 ml) è stata aggiunta goccia a goccia benzaldeide (4,6 g; 0,044 moli). La soluzione così ottenuta è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3h. Poi, il solvente è stato allontanato per evaporazione a pressione ridotta ed il residuo è stato ripreso due volte



con toluene a dare il prodotto desiderato che è stato utilizzato tal quale senza ulteriori purificazioni.

b) 1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinilmetanammina

Il prodotto dell'Esempio 1a) (8,8 g; 0,044 moli) è stato sciolto in etanolo assoluto (50 ml) ed aggiunto ad una sospensione contenente 2-(4-nitrofenil)etilbromuro (10,0 g; 0,044 moli) e carbonato di potassio anidro (12,1 g; 0,088 moli) in etanolo assoluto (100 ml). La sospensione così ottenuta è stata fatta bollire a refluxo per 16 ore. La reazione è stata quindi lasciata raffreddare a temperatura ambiente e filtrata. Il filtrato è stato fatto evaporato a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto è stato quindi sospeso in HCl 3N (50 ml) e lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. La soluzione è stata quindi trasferita in imbuto separatore e la fase acquosa acida è stata lavata con acetato di etile (4 x 50 ml), la fase acquosa è stata quindi alcalinizzata per aggiunta di NaOH 6N ed estratta con diclorometano. La fase organica è stata seccata su NaSO₄ e il solvente è stato allontanato per evaporazione a pressione ridotta a dare il prodotto desiderato (9 g).

¹H-NMR(δ, CDCl₃ + D₂O): 1,43-1,50 (m, 3H); 1,76 (d J=12 Hz, 2H); 2,03 (t, J=12 Hz, 2H); 2,67-2,52 (m, 4H); 2,82-3,06 (m, 4H); 7,39 (d, J=9 Hz, 2H); 8,12 (d, J=9 Hz, 2H); 7,95 (quintetto, J=1 Hz, 1H).

c) N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossamide cloridrato

Ad una sospensione contenente 7H,14H-indazolo(2',3':4,5)pirazino (1,2-b)indazolo-7,14,dione (4,6 g; 0.016 moli) preparato come descritto in J.O.C., 1958, Vol. 23. pag 621, in toluene (60 ml), è stata aggiunta, mediante imbuto di gocciolamento, una soluzione del prodotto dell' E-

sempio 1b) (8,4 g; 0,032 moli) in toluene (85 ml). La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 38 ore e poi filtrata. Il solido è stato separato e posto sotto agitazione in una soluzione satura di NaHCO_3 (200 ml) per 2 h. La miscela di reazione è stata filtrata ed il prodotto solido così ottenuto è stato trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in etanolo assoluto, aggiunta di etanolo cloridrico e ricristallizzazione da etanolo, a dare il prodotto desiderato (4,2 g).

p.f.: 251-252,5°C

Analisi elementare per $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$

	C	H	N
Trovato %	59,60	5,96	15,77
Calcolato %	59,52	5,90	15,78

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO})$: 1,52-2,11 (m, 5H); 2,85-3,02 (m, 2H); 3,17-3,64 (m, 8H); 7,19-7,28 (m, 1H); 7,36-7,46 (m, 1H); 7,53-7,56 (m, 3H); 8,13-8,26 (m, 3H); 8,55(t, $J=6$ Hz, 1H); 10,82 (s broad, 1H); 13,70 (s, 1H).

ESEMPIO 2

N((1-(2-(4-amminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide dicloridrato (AF3R302)

(I, $R_a = R_b = R_d = \text{H}$, $R_c = 4\text{-NH}_2$, $X = \text{C(O)NHCH}_2$)

Una soluzione del prodotto dell'Esempio 1c) come base (3 g; 0,007 moli) in etanolo 95° (200 ml) è stata idrogenata su Pd-C 10% (0,3 g) a 40 psi per 3 ore. La miscela è stata quindi filtrata ed il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Il prodotto così ottenuto è stato cristallizzato da acetato di etile e trasformato nel corrispondente cloridrato

mediante dissoluzione in una miscela acetato di etile:etanolo= 9:1 e aggiunta di etanolo cloridrico a dare il prodotto desiderato (1,2 g).

p.f.: 271-273°C (dec.)

Analisi elementare per $C_{22}H_{27}N_5O \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$

	C	H	N
Trovato %	57,31	6,68	15,05
Calcolato %	57,52	6,58	15,24

1H -NMR(δ , DMSO + D_2O): 1,45-1,66 (m, 2H); 1,80-2,00 (m, 3H); 2,86-3,14 (m, 4H); 3,19-3,35 (m, 4H); 3,46-3,80 (m, 2H + HDO); 7,22-7,35 (m, 3H); 7,35-7,49 (m, 3H); 7,64 (d, $J=9$ Hz; 1H); 8,17 (d, $J=9$ Hz, 1H).

Esempio 3

N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide ossalato (AF3R306)

(I, $R_a = R_d = H$, $R_b = i-C_3H_7$, $R_c = 4-NO_2$, $X=C(O)NHCH_2$)

Ad una soluzione del prodotto 1b) (3,0 g; 0,011 moli) e di trietilamina (4,6 ml; 0,033 moli) in toluene (50 ml) è stato aggiunto a porzioni il cloruro dell'acido 1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossilico (2,45 g; 0,011 moli), preparato come descritto in EP-B1-0 975 623. La miscela è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 18 h. Il solvente è stato allontanato per evaporazione a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso con NaOH 1N e diclorometano. La miscela è stata trasferita in un imbuto separatore. La fase organica è stata separata ed anidrificata su Na_2SO_4 . Il solvente è stato allontanato per evaporazione a pressione ridotta ed residuo così ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con acetato di etile a dare il prodotto desiderato (5,5 g) che è stato poi trasformato nel corrispondente ossalato mediante dis-

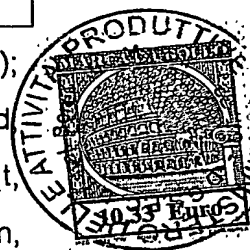
soluzione in acetato di etile, aggiunta di una quantità stechiometrica di acido ossalico e ricristallizzazione da acetato di etile:etanolo=9:1, per due volte, a dare il sale desiderato (3,5 g).

p.f.: 98°C (dec.)

Analisi elementare per $C_{25}H_{31}N_5O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{1}{2} H_2O$

	C	H	N
Trovato %	59,27	6,15	12,72
Calcolato %	59,11	6,25	12,77

1H -NMR(δ , DMSO + D₂O): 1,55 (d, J=7 Hz, 6H); 1,44-1,66 (m, 2H); 1,83-2,02 (m, 3H); 2,98 (t, J=12 Hz, 2H); 3,10-3,40 (m, 6H); 3,55 (d, J=12 Hz, 2H); 5,07 (eptetto, J= 7Hz, 1H); 7,28 (t, J=8 Hz, 1H); 7,46 (t, J=7 Hz, 1H); 7,59 (d, J=9 Hz; 2H); 7,79 (d, J=8 Hz; 1H); 8,11-8,26 (m, 3H); 8,42 (t, J=6 Hz, 1H).



ESEMPIO 4

N((1-(2-(4-amminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide dicloridrato (AF3R294)

(I, R_a = R_d = H, R_b = i-C₃H₇, R_c = 4-NH₂, X=C(O)NHCH₂)

Una soluzione del prodotto dell'Esempio 3, come base, (2,7 g; 0,006 moli) in etanolo 95° (30 ml) è stata idrogenata su Pd-C 10% (0,27 g) a 40 psi per 5 ore. La miscela è stata quindi filtrata ed il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Il prodotto così ottenuto è stato trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta di etanolo cloridrico e ricristallizzazione da una miscela di acetato di etile:etanolo = 8:2, a dare il prodotto desiderato (1,4 g).

p.f.: 278°C (dec.)

Analisi elementare per $C_{25}H_{33}N_5O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

	C	H	N
Trovato %	59,05	7,42	13,63
Calcolato %	58,82	7,31	13,72

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO})$: 1,55 (d, $J=7$ Hz, 6H); 1,45-2,13 (m, 5H); 2,80-3,64 (m, 10H); 5,08 (septetto, $J=7$ Hz, 1H); 7,20-7,49 (m, 6H); 7,79 (d, $J=9$ Hz, 1H); 8,18 (d, $J=9$ Hz, 1H) 8,39 (t, $J=6$ Hz, 1H); 9,15-11,18 (m, 4H)

ESEMPIO 5

N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-fenilettil)piperidina-4-carbossammide cloridrato (AF3R334)

(I, $R_a = R_c = R_d = \text{H}$, $R_b = \text{CH}_3$, $X=\text{NHC(O)}$)

a) acido 1-(2-fenilettil)-4-piperidincarbossilico cloridrato

Una sospensione di 1-(2-fenilettil)-4-carbetossipiperidina (12,2 g, 0,047 moli) ottenuta come descritto in J. Med. Chem. 1996 (39), 749-756, in NaOH 1N (100 ml) è stata scaldata a riflusso per 4 h. Dopo raffreddamento a temperatura ambiente, la soluzione è stata acidificata con HCl 6N fino a pH 2, concentrata mediante evaporazione a pressione ridotta ed il solido così ottenuto è stato filtrato e seccato in stufa sotto vuoto a dare il prodotto desiderato (12,1 g).

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO} + \text{D}_2\text{O})$: 1,79-2,19 (m, 4H); 2,43-3,74 (m, 9H); 7,18-7,41 (m, 5H);

b) 1-(2-fenilettil)-4-piperidincarbonil cloruro cloridrato

Una sospensione del prodotto dell'Esempio 5a) (2,0 g; 0,007 moli) e di cloruro di tionile (0,81 ml; 0,011 moli) in toluene (20 ml) è stata scaldata a riflusso per 3 h. Il solvente è stato quindi allontanato per evaporazione a pressione ridotta ed il residuo è stato ripreso con toluene (2 x

20 ml) a dare il prodotto desiderato (2,2 g) che è stato utilizzato tal quale senza ulteriori purificazioni.

c) N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-feniletil)piperidina-4-carbossammide cloridrato

Ad una soluzione di 1-metil-1H-3-indazolammina (0,86 g; 0,006 moli), preparata come descritto dal Journal of Heterocyclic Chemistry 1979 (16), 783-784, e di trietilammina (2,4 ml; 0,018 moli) in toluene (20 ml), è stato aggiunto il prodotto dell'Esempio 5b) (1,68 g; 0,006 moli). La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 18h e poi il solvente è stato allontanato per evaporazione a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto è stato ripreso con NaOH 1N e diclorometano e trasferito in un imbuto separatore. La fase organica è stata separata, anidrificata su Na₂SO₄ ed il solvente è stato allontanato per evaporazione a pressione ridotta. Il prodotto così ottenuto è stato trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in etanolo, aggiunta di etanolo cloridrico e ricristallizzazione da etanolo, a dare il sale desiderato (1,6 g).

p.f.: 235-237°C

Analisi elementare per C₂₂H₂₆N₄O.HCl ¼ H₂O

	C	H	N
Trovato %	65,71	6,80	13,73
Calcolato %	65,50	6,87	13,89

¹H-NMR(δ, DMSO + D₂O): 1,91-2,27 (m, 4H) 2,70-3,42 (m, 7H); 3,63-3,75 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 7,10 (t, J=8 Hz, 1H); 7,22-7,46 (m; 6H); 7,56 (d, J=8 Hz, 1H) 7,74 (d, J=8 Hz, 1H); 10,51 (s, 1H)

ESEMPIO 6

N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-metossifenil)etil)piperidina-4-carbossammide cloridrato (AF3R328)

(I, $R_a = R_d = H$, $R_b = CH_3$, $R_c = 4-OCH_3$, $X = NHC(O)$)

a) acido 1-(2-(4-metossifenil)etil)-4-piperidincarbossilico cloridrato

Il prodotto del titolo è stato ottenuto (15,8 g) operando in modo analogo a quanto descritto nell'Esempio 5a) ma partendo da 1-(2-(4-metossifenil)etil)-4-carbetossipiperidina (16,5 g; 0,057 moli), preparata come descritto in US 6 017 931, invece che da 1-(2-feniletil)-4-carbetossipiperidina.

1H -NMR(δ , DMSO): 1,80-2,17 (m, 4H); 2,41-3,74 (m, 7H); 3,73-(s, 3H); 6,89 (d, $J=9$ Hz, 2H); 7,19 (d, $J=9$ Hz, 2H) 11,00 (s broad, 1H); 12,53 (s broad, 1H)

b) 1-(2-(4-metossifenil)etil)-4-piperidincarbonil cloruro cloridrato

Il prodotto del titolo è stato ottenuto (14,2 g) partendo dal prodotto dell'Esempio 6a) (13,8 g; 0,048) ed operando in modo analogo a quanto descritto nell'esempio 5b). Il prodotto così ottenuto è stato utilizzato tal quale senza ulteriori purificazioni.

c) N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-metossifenil)etil)piperidina-4-carbossammide cloridrato

Il prodotto del titolo è stato ottenuto (9,2 g) partendo dal prodotto dell'Esempio 6b) (14,2 g; 0,045 moli) e da 1-metil-1H-3-indazolammina (6,6 g; 0,045 moli) ed operando in modo analogo a quanto descritto nell'Esempio 5c). Come solvente di cristallizzazione è stata utilizzata una miscela acetato di etile: etanolo 9:1.

p.f.: 137-139°C (dec.)

Analisi elementare per $C_{23}H_{28}N_4O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$

	C	H	N
Trovato %	61,80	7,14	12,45
Calcolato %	61,80	6,99	12,53

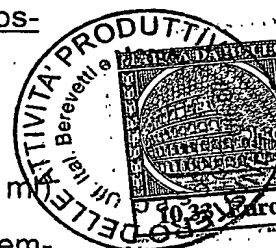
1H -NMR(δ , DMSO): 1,95-2,25 (m, 4H) 2,69-3,48 (m, 7H); 3,57-3,70 (m, 2H); 3,74 (s, 3H); 3,96 (s, 3H); 6,92 (d, J=9 Hz, 2H); 7,08 (t, J=9 Hz, 1H); 7,20 (d, J=9 Hz, 2H); 7,38 (t, J=8 Hz, 1H); 7,56 (d, J=9 Hz, 1H); 7,76 (d, J=8 Hz, 1H); 10,36-11,07 (m, 2H)

ESEMPIO 7

N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-idrossifenil)etil)piperidina-4-carbos-
sammide cloridrato (AF3R330)

(I, $R_a = R_d = H$, $R_b = CH_3$, $R_c = 4-OH$, $X = NHC(O)$)

Ad una soluzione di BBr_3 (8,5 g; 0,034 moli) in diclorometano (50 ml) è stata aggiunta, goccia a goccia, una soluzione del prodotto dell'Esempio 6c) (6,7 g; 0,017 moli) in diclorometano (300 ml). La miscela di reazione è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 h. Poi, è stata aggiunta cautamente acqua e la miscela è stata alcalinizzata con NaOH 1N fino a pH=9 e travasata in un imbuto separatore. La fase organica è stata separata, anidrificata su Na_2SO_4 , ed il solvente è stato allontanato per evaporazione a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto (4,4 g) è stato purificato mediante cromatografia flash utilizzando come eluente una miscela $CHCl_3:MeOH = 9:1$. Sono stati così ottenuti 3 g di prodotto che è stato trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in etanolo, aggiunta di etanolo cloridrico, evaporazione del solvente e cristallizzazione da una miscela acetato di etile: etanolo 9:1, a dare il prodotto desiderato (2,8 g).



p.f.: 249-252°C

Analisi elementare per $C_{22}H_{26}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 2/3H_2O$

	C	H	N
Trovato %	62,14	6,64	13,45
Calcolato %	61,91	6,69	13,13

1H -NMR(δ , DMSO): 1,96-2,25 (m, 4H) 2,67-3,47 (m, 7H); 3,63 (d, J=12 Hz, 2H); 3,95 (s, 3H); 6,69-6,80 (m, 2H); 7,00-7,13 (m, 3H); 7,38 (t, J=9 Hz, 1H); 7,56 (d, J=9 Hz, 1H); 7,76 (d, J=9 Hz, 1H); 9,37 (s broad, 1H); 10,35-10,90 (m, 2H)

ESEMPIO 8

N((1-(2-(4-idrossifenil)etil)-4-piperidinil)metil)-5-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato (AF3R296)

(I, $R_a = CH_3$, $R_b = i-C_3H_7$, $R_c = 4-OH$, $R_d = H$, $X=C(O)NHCH_2$)

a) 1-(2-(4-idrossifenil)etil)-4-piperidinilmetanammia

Il prodotto del titolo è stato ottenuto (9,3 g) operando in modo analogo a quanto descritto nell'Esempio 1b) ma partendo dal prodotto dell'Esempio 1a) (7,5g, 0,037 moli) e 2-(4-idrossifenil)etil bromuro (7,5 g; 0,037 moli), preparato come descritto in Acta Chemica Scandinava (1947-1973) 1967, 21 (1), 52-62, invece che da 2-(4-nitrofenil)etilbromuro.

1H -NMR(δ , $CDCl_3 + D_2O$): 1,15-1,41 (m, 3H); 1,74 (d, J=9 Hz, 2H); 1,90-2,07 (m, 2H); 2,45-2,61 (m, 4H); 2,65-2,75 (m, 2H); 3,01 (d, J=12 Hz, 2H); 6,75 (d, J=9 Hz, 2H); 7,00 (d, J=9 Hz, 2H).

b) estere isopropilico dell'acido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carbossilico

Ad una sospensione di acido 5-metil-1H-indazol-3-carbossilico (30 g; 0,17 moli) preparato come descritto in J. Heterocyclic Chem. 1964, Vol. 1 (5) 239-241, in dimetilformamide (450 ml) è stata aggiunta una sospensione di idruro di sodio al 60% in olio minerale (17,1 g; 0,43 moli) e la miscela di reazione è stata scaldata a 70°C. Dopo 30 minuti è stato aggiunto isopropil bromuro (48 ml, 0,51 moli).

La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione per 6 ore a 70°C. Dopo raffreddamento è stata aggiunta acqua. La miscela di reazione è stata travasata in un imbuto separatore ed estratta con dietilere. La fase organica è stata lavata con acqua satura di bicarbonato di sodio ed, infine, il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta.

Sono stati così ottenuti 20 g di un olio che è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con una miscela esano:etile acetato= 7:3, a dare 12 g del prodotto desiderato.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$: 1,47 (d, $J=6$ Hz, 6H); 1,64 (d $J=7$ Hz, 6H); 2,50 (d, $J=1$ Hz, 3H); 4,92 (eptetto, $J=7$ Hz, 1H); 5,39 (eptetto, $J=6$ Hz, 1H); 7,23 (dd, $J=9;1$ Hz, 1H); 7,40 (d, $J=9$ Hz, 1H); 7,95 (quintetto, $J=1$ Hz, 1H).

c) acido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carbossilico

Una sospensione del prodotto preparato secondo l'Esempio 8b) (8 g; 0,03 moli) in NaOH 1M (42 ml) è stata scaldata a riflusso per 3 ore. È stata quindi versata in acqua, acidificata con HCl 2M ed estratta con diclorometano. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, sono stati ottenuti 7 g del prodotto desiderato.

¹H-NMR(δ, CDCl₃): 1,61 (d J=7 Hz, 6H); 2,44 (s, 3H); 4,88 (eptetto, J=7 Hz, 1H); 7,19 (d, J=9 Hz, 1H); 7,34 (d, J=9 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 9,32 (s broad, 1H).

d) cloruro dell'acido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carbossilico

Ad una sospensione del prodotto preparato secondo l'Esempio 8c) (4,01 g; 0,019 moli), in toluene (70 ml) è stato aggiunto cloruro di tionile (6,78 g; 0,057 moli) e la miscela di reazione è stata scaldata a riflusso per 2 ore. Il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta e ripreso 2 volte con toluene (50 ml x 2) a dare il prodotto desiderato (4,3 g) che è stato utilizzato tal quale senza ulteriori purificazioni.

e) N((1-(2-(4-idrossifenil)etil)-4-piperidinil)metil)-5-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato

Operando in modo analogo a quanto descritto nell'Esempio 3 ma utilizzando il prodotto dell'Esempio 8a) (4,0 g, 0,017 moli) ed il cloruro dell'acido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carbossilico (4,0 g, 0,017 moli), preparato come descritto nel precedente Esempio 8d), sono stati ottenuti 4,5 g del prodotto desiderato che è stato trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in etanolo assoluto, aggiunta di etanolo cloridrico e ricristallizzazione da etanolo a dare il sale desiderato (3,2 g).

p.f.: 257,5-259,5 °C

Analisi elementare per C₂₆H₃₄N₄O₂ HCl

	C	H	N
Trovato %	66,20	7,75	11,87
Calcolato %	66,30	7,49	11,89

¹H-NMR(δ , DMSO): 1,53 (d, J=7 Hz, 6H); 1,44-1,76 (m, 3H); 1,87 (d, J=12 Hz, 2H); 2,42 (s, 3H); 2,79-3,45 (m, 8H); 3,54 (d, J=12 Hz, 2H); 5,03 (septetto, J= 7Hz, 1H); 6,73 (d, J=9 Hz, 2H); 7,05 (d, J=9 Hz, 2H); 7,26 (d,d J=9,2 Hz, 1H); 7,67 (d, J=9 Hz; 1H); 7,96 (s, 1H); 8,30 (t, J=6 Hz, 1H); 9,35 (s, 1H); 10,35 (s broad, 1H).

SAGGI

1. Iperalgesia meccanica indotta da CFA nel ratto

Sono stati utilizzati ratti CD maschi del peso 150-200 g all'arrivo. Mediante un analgesimetro, sono stati selezionati ratti con una soglia di risposta ad uno stimolo nocicettivo meccanico nell'intervallo da 150 a 180 g. Lo strumento consente, applicando un graduale aumento di pressione sulla zona dorsale della zampa posteriore sinistra del ratto, di registrare la risposta nocifensiva, espressa in grammi, corrispondente al momento in cui l'animale ritrae la zampa [Randall LO and Selitto JJ. A method for the measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1957; 111: 409-419].

L'iperalgesia è stata indotta mediante iniezione unilaterale di 150 μ l di "Complete Freund's Adjuvant" (CFA) nella superficie plantare della zampa posteriore sinistra dell'animale [Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. J Neurophysiol 1999; 82(5): 2649-2656; Hargreaves K, Dubner R, Brown R, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 1988; 32: 77-88].

I composti in esame sono stati saggiati (dose 10^{-5} moli/Kg) effettuando il test 23 ore dopo l'iniezione di CFA.



A 1h dal trattamento, è stata confrontata la soglia del dolore misurata in animali di controllo con quella misurata in animali trattati con il prodotto in esame. Gli animali di controllo sono trattati con lo stesso veicolo (acqua) utilizzato per somministrare i prodotti in esame. I risultati sono illustrati nella Tabella 1.

Tabella 1 - Effetto su CFA

Trattamento	No. ratti	Soglia dolore (g) 1h dopo il trattamento
Veicolo	12	121 ± 4,1
AF3R294	12	194 ± 22,4
AF3R296	12	151 ± 10,7
AF3R298	12	174 ± 9,8
AF3R302	12	160 ± 10,2
AF3R306	12	186 ± 11,0
AF3R328	12	150 ± 8,7
AF3R330	12	161 ± 10,5
AF3R334	12	170 ± 11,0

Soglia del dolore di animali normali di pari peso/età = 155 ± 2.1 g

2. Iperalgesia meccanica in ratti con diabete indotto da streptozotocina

Sono stati utilizzati ratti CD maschi del peso 240-300 g all'arrivo.

La sindrome diabetica è stata indotta mediante singola iniezione intraperitoneale (i.p.) di 80 mg/kg di streptozotocina disciolta in soluzione fisiologica sterile [Courteix C, Eschali r A Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain, 1993; 53: 81-88; Bannon AW, Decker MW, Kim Dj, Campbell JE, Arneric SP. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is effica-

cious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. Brain Res. 1998; 801: 158-63].

Dopo almeno tre settimane dall'iniezione di streptozotocina sono stati selezionati ratti con un livello di glicemia ≥ 300 mg/dl e con una soglia di risposta ad uno stimolo nocicettivo meccanico ≤ 120 g. I livelli di glicemia sono stati misurati mediante un riflettometro utilizzando strisce reattive impregnate con glucosio-ossidasi. La soglia del dolore è stata misurata utilizzando un analgesimetro. Lo strumento consente, applicando un graduale aumento di pressione sulla zona dorsale della zampa posteriore sinistra del ratto, di registrare la risposta nocifensiva, espressa in grammi, corrispondente al momento in cui l'animale ritrae la zampa.

A 2h dal trattamento, è stata confrontata la soglia del dolore misurata in animali di controllo con quella misurata in animali trattati con il prodotto in esame (dose 10^{-5} moli/Kg).

Gli animali di controllo sono trattati con lo stesso veicolo (acqua) utilizzato per somministrare i prodotti in esame. I risultati sono illustrati nella Tabella 2.

Tabella 2 - Effetto su neuropatia diabetica

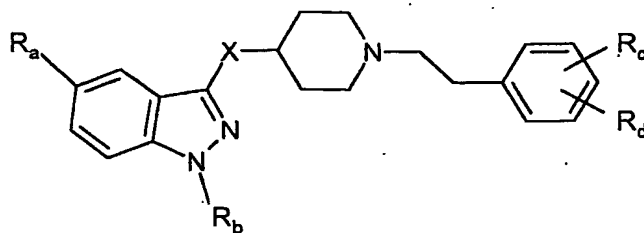
Trattamento	No. ratti	Soglia dolore (g) 2h dopo il trattamento
Veicolo	8	112 \pm 4,0
AF3R294	8	198 \pm 18,6
AF3R296	8	154 \pm 8,7
AF3R298	8	170 \pm 10,2
AF3R302	8	164 \pm 10,2
AF3R306	8	184 \pm 13,8
AF3R328	8	158 \pm 6,2

AF3R330	8	$171 \pm 9,6$
AF3R334	8	$184 \pm 10,5$

Soglia del dolore di animali normali di pari peso/età = $240 \pm 8,7$ g

RIVENDICAZIONI

1. Un composto di formula:



(I)



dove

X è $C(O)NHCH_2$, $NHC(O)$ o $NHC(O)CH_2$;

R_a è H, $NH_2C(O)$, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , alchile C_1-C_3 lineare o ramificato, alcossi C_1-C_3 lineare o ramificato, od alogeno;

R_b è H, alchile C_1-C_6 lineare o ramificato; aril- (C_1-C_3) alchile eventualmente sostituito con 1 o 2 atomi di alogeno, con un gruppo alchile C_1-C_3 od un gruppo alcossi C_1-C_3 ;

ed in cui

a) quando X è $C(O)NHCH_2$

R_c è idrossi, ammino, di- (C_1-C_3) alchil-ammino, tri- (C_1-C_3) alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' sono H, o C_1-C_6 alchil a catena lineare o ramificata,

R_d è H, idrossi, ammino, di- (C_1-C_3) alchil-ammino, tri- (C_1-C_3) alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' hanno i significati indicati più sopra,

a condizione, tuttavia, che quando R_a ed R_d sono entrambi H, ed R_b è isopropile, allora R_c non è idrossi;

b) quando X è NHC(O) o NHC(O)CH_2

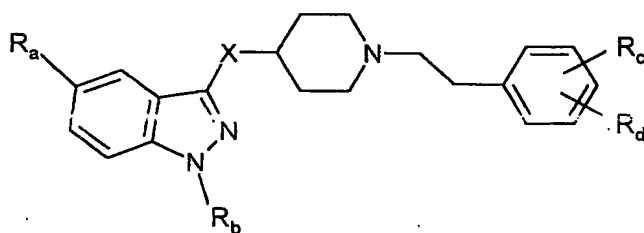
R_c ed R_d , uguali o diversi tra loro, sono H, idrossi, C_1 - C_3 alcossi, alogeno, ammino, di- $(C_1$ - $C_3)$ alchilammino, tri- $(C_1$ - $C_3)$ alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $\text{CH}_3\text{C(O)NH}$, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$, CH_3SO_2 , $\text{R}'\text{R}''\text{NSO}_2$, dove R' e R'' hanno i significati indicati più sopra,

ed i suoi sali di addizione acida con acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili.

2. Un composto secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto che R_a è H o alchile C_1 - C_3 .
3. Un composto secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzato dal fatto che R_b è H o alchile C_1 - C_3 .
4. Un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzato dal fatto che R_c è H, NO_2 , NH_2 , OH o C_1 - C_3 alcossi.
5. Un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, caratterizzato dal fatto che R_d è H.
6. Un sale di addizione acida di un composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, caratterizzato dal fatto che l'acido è scelto dal gruppo comprendente acido ossalico, maleico, metansolfonico, paratoluensolfonico, succinico, citrico, tartarico, lattico, cloridrico, fosforico e solforico.
7. $\text{N}((1-(2-(4\text{-nitrofenil)etil})-4\text{-piperidinil)metil})-1\text{H-indazol-3-carbossamide}$ e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.

8. Sale cloridrato della N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide.
9. N((1-(2-(4-amminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
10. Sale dicloridrato della N((1-(2-(4-amminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide.
11. N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
12. Sale ossalato della N((1-(2-(4-nitrofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide.
13. N((1-(2-(4-amminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
14. Sale dicloridrato della N((1-(2-(4-amminofenil)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide.
15. N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-feniletil)piperidina-4-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
16. Sale cloridrato della N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-feniletil)piperidina-4-carbossammide.
17. N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-metossifenil)etil)piperidina-4-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
18. Sale cloridrato della N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-metossifenil)etil)piperidina-4-carbossammide.

19. N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-idrossifenil)etil)piperidina-4-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
20. Sale cloridrato della N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-1-(2-(4-idrossifenil)etil)piperidina-4-carbossammide.
21. N((1-(2-(4-idrossifenil)etil)-4-piperidinil)metil)-5-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
22. Sale cloridrato della N((1-(2-(4-idrossifenil)etil)-4-piperidinil)metil)-5-metil-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide.
23. Un procedimento per preparare un composto di formula (I)



(I)

ed i suoi sali di addizione acida con acidi organici od inorganici farmaceuticamente accettabili,

dove

X è C(O)NHCH₂;

R_a è H, NH₂C(O), CH₃C(O)NH, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, alchile C₁-C₃ lineare o ramificato, alcossi C₁-C₃ lineare o ramificato, od alogeno;

R_b è H, alchile C₁-C₆ lineare o ramificato; aril-(C₁-C₃)alchile eventualmente sostituito con 1 o 2 atomi di alogeno, con un gruppo alchile C₁-C₃ od un gruppo alcossi C₁-C₃;

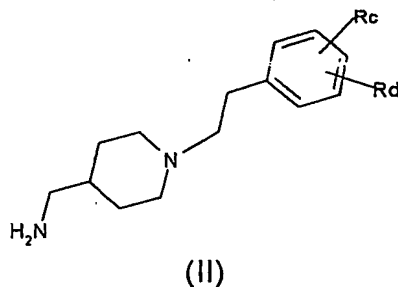
R_c è idrossi, ammino, di-(C_1-C_3)alchil-ammino, tri-(C_1-C_3)alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' sono H, o C_1-C_6 alchil a catena lineare o ramificata,

R_d è H, idrossi, ammino, di-(C_1-C_3)alchil-ammino, tri-(C_1-C_3)alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' hanno i significati indicati più sopra,

a condizione, tuttavia, che quando R_a ed R_d sono entrambi H, ed R_b è isopropile, allora R_c non è idrossi;

caratterizzato dal fatto di comprendere le seguenti fasi:

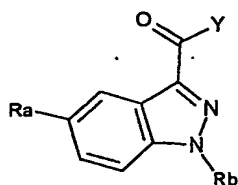
a) reazione di un'ammina di formula (II)



dove

R_c e R_d hanno gli stessi significati indicati più sopra o, quando R_c od R_d sono un gruppo amminico od alcoolico, R_c e R_d possono essere un gruppo amminico od alcoolico protetto mediante un gruppo protettore di tipo convenzionale,

con un derivato di un acido indazolcarbossilico di formula (IIIa)



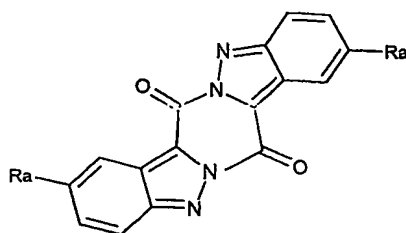
(IIIa)

dove

R_a e R_b hanno i significati sopra indicati, ed

Y è un atomo di Cl o Br, od un gruppo OR o OC(O)R, dove R è un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio,

o con un derivato di un acido indazolcarbossilico di formula (IIIb)



(IIIb)

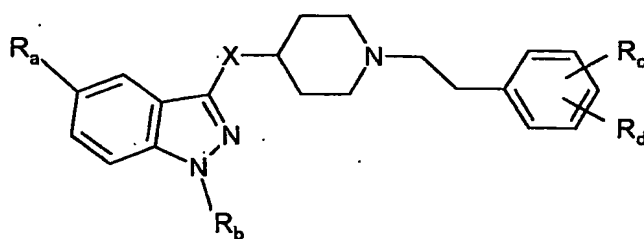
dove

R_a ha i significati indicati più sopra,

b) sblocco dell'eventuale gruppo protettore del suddetto gruppo amminico od alcoolico, ed

c) eventuale formazione di un sale di addizione acida della indazolummide di formula (I) con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile.

24. Un procedimento per preparare un composto di formula (I)



(I)

ed i suoi sali di addizione acida con acidi organici od inorganici farmaceuticamente accettabili,

dove

X è NHC(O) o NHC(O)CH_2 ;

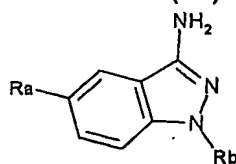
R_a è H, $\text{NH}_2\text{C(O)}$, $\text{CH}_3\text{C(O)NH}$, CH_3SO_2 , $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$, alchile $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineare o ramificato, alcossi $\text{C}_1\text{-C}_3$ lineare o ramificato, od alogeno;

R_b è H; alchile $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineare o ramificato; aril- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alchile eventualmente sostituito con 1 o 2 atomi di alogeno, con un gruppo alchile $\text{C}_1\text{-C}_3$ od un gruppo alcossi $\text{C}_1\text{-C}_3$;

R_c ed R_d , uguali o diversi tra loro, sono H, idrossi, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alcossi, alogeno, ammino, di- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alchilammino, tri- $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $\text{CH}_3\text{C(O)NH}$, $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}$, CH_3SO_2 , $\text{R}'\text{R}''\text{NSO}_2$, dove R' e R'' sono H, o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alchil a catena lineare o ramificata,

caratterizzato dal fatto di comprendere le seguenti fasi:

a') reazione di un'ammina di formula (IV)

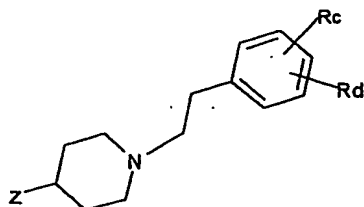


(IV)

dove

R_a e R_b hanno i significati indicati più sopra,

è condensata con un derivato di un acido carbossilico di formula (V)



(V)

dove

R_c e R_d hanno gli stessi significati indicati più sopra o, quando R_c od R_d sono un gruppo amminico od alcoolico, R_c e R_d possono essere un gruppo amminico od alcoolico protetto mediante un gruppo protettore di tipo convenzionale, e

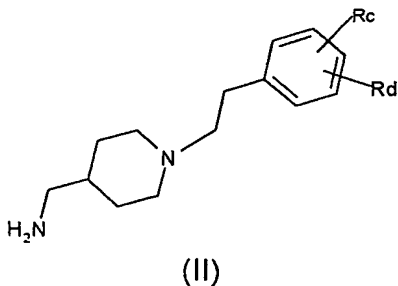
Z è un gruppo $C(O)Y$ o $CH_2C(O)Y$ in cui Y è un atomo di Cl o Br, od un gruppo OR o $OC(O)R$, dove R è un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio,

b') sblocco dell'eventuale gruppo protettore del suddetto gruppo amminico od alcoolico, ed

c') eventuale formazione di un sale di addizione acida della indazolammide di formula (I) con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile.

25. Un procedimento secondo la rivendicazione 23, caratterizzato dal fatto che la fase (a) viene condotta facendo reagire un composto di formula (II) con un composto di formula (IIIa) in cui Y è cloro, o con un composto di formula (IIIb) in presenza di un adatto diluente e ad una temperatura compresa nell'intervallo tra 0 e 140°C per un tempo compreso nell'intervallo tra 0,5 e 20 ore.

26. Un procedimento secondo la rivendicazione 24, caratterizzato dal fatto che la fase (a') viene condotta facendo reagire un composto di formula (IV) con un composto di formula (V) in cui Y è cloro in presenza di un adatto diluente e ad una temperatura compresa nell'intervallo tra 0 e 140°C per un tempo compreso nell'intervallo tra 0 e 20 ore.
27. Un procedimento secondo la rivendicazione 25 o 26, caratterizzato dal fatto che la temperatura di reazione è compresa nell'intervallo tra 15 e 40°C.
28. Un procedimento secondo la rivendicazione 25 o 26, caratterizzato dal fatto che il tempo di reazione va da 1 a 18 ore.
29. Un procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 25 a 28, caratterizzato dal fatto che il diluente è un diluente aprotico scelto dal gruppo comprendente toluene, dimetilformammide e dimetilsolfossido.
30. Un intermedio di formula (II)



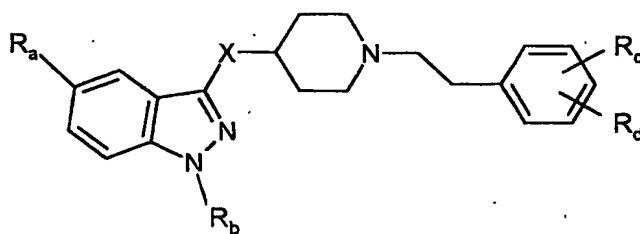
dove

R_c è idrossi, ammino, di-(C₁-C₃)alchil-ammino, tri-(C₁-C₃)alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, CH₃C(O)NH, CH₃SO₂NH, CH₃SO₂, R'R''NSO₂, dove R' e R'' sono H, o C₁-C₆ alchil a catena lineare o ramificata,



R_d è H, idrossi, ammino, di-(C_1 - C_3)alchil-ammino, tri-(C_1 - C_3)alchil-ammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' hanno i significati indicati più sopra,

31. Una composizione farmaceutica contenente una quantità efficace di un composto di formula (I):



(I)

dove

X è $C(O)NHCH_2$, $NHC(O)$ o $NHC(O)CH_2$;

R_a è H, $NH_2C(O)$, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2 , CH_3SO_2NH , alchile C_1 - C_3 lineare o ramificato, alcossi C_1 - C_3 lineare o ramificato, od alogeno;

R_b è H, alchile C_1 - C_6 lineare o ramificato; aril-(C_1 - C_3)alchile eventualmente sostituito con 1, o 2 atomi di alogeno, con un gruppo alchile C_1 - C_3 od un gruppo alcossi C_1 - C_3 ;

ed in cui

a) quando X è $C(O)NHCH_2$

R_c è idrossi, ammino, di-(C_1 - C_3)alchil-ammino, tri-(C_1 - C_3)alchilammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' sono H, o C_1 - C_6 alchil a catena lineare o ramificata,

R_d è H, idrossi, ammino, di-(C_1-C_3)alchil-ammino, tri-(C_1-C_3)alchil-ammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' hanno i significati indicati più sopra,

a condizione, tuttavia, che quando R_a ed R_d sono entrambi H, ed R_b è isopropile, allora R_c non è idrossi;

b) quando X è $NHC(O)$ o $NHC(O)CH_2$

R_c ed R_d , uguali o diversi tra loro, sono H, idrossi, C_1-C_3 alcossi, alogeno, ammino, di-(C_1-C_3)alchilammino, tri-(C_1-C_3)alchil-ammoniometil, nitro, trifluorometil, nitrile, $CH_3C(O)NH$, CH_3SO_2NH , CH_3SO_2 , $R'R''NSO_2$, dove R' e R'' hanno i significati indicati più sopra,

o di un suo sale di addizione con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile, ed

almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

32. Una composizione farmaceutica secondo la rivendicazione 31, caratterizzata dal fatto di contenere un composto secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni da 2 a 22.



Dr. Massimo MARCHI

